

Received: June 16, 1981

## SYNTHÈSE ET ÉTUDE SPECTRALE DE F-ALKYL-4 COUMARINES

V. BAYER, R. PASTOR et A. CAMBON

LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE DU FLUOR

U.E.R. - I.M.S.P., FACULTE DES SCIENCES, PARC VALROSE

06034 NICE CEDEX (FRANCE).

### SUMMARY

*In this paper, we report synthesis and spectral characteristics of 24 new F-alkyl-4 coumarins and their synthetic intermediates, the corresponding F-alkyl  $\beta$ -keto esters. The reaction yields depend on the nature of the starting materials and the cyclisation agents.  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  N.M.R. chemical shifts and coupling constants are assigned in every compound and a new kind of long distance H-F coupling constant  $^5J$  is observed and interpreted by means of geometric, steric and electronic effects as coupling through space.*

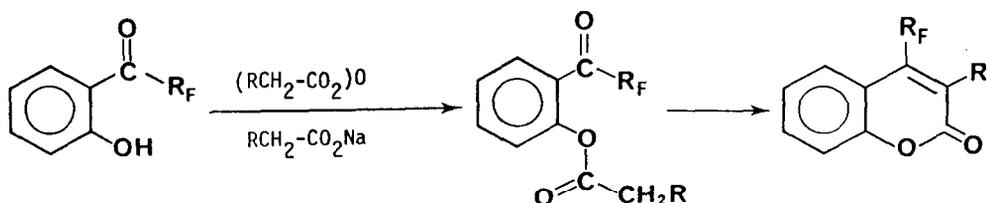
### INTRODUCTION

La coumarine et ses dérivés ont été largement étudiés en série hydrocarbonée en raison de leur intérêt dans de nombreux domaines : produits naturels du métabolisme végétal, ils ont trouvé de multiples applications en neurochimie (sédatifs, narcotiques, hypnotiques), en dermatologie (absorbants U.-V.), en hématologie (anticoagulants), en pharmacologie (expectorants), en toxicologie (phytotoxiques), en biochimie (marqueurs fluorescents), voire même en parfumerie (base neutre des parfums) [1, 2].

L'introduction d'une chaîne F-alkyle dans la molécule pouvant modifier, perturber ou exalter les propriétés de ces composés, il nous a paru intéressant de réaliser la synthèse de leurs homologues F-alkylés. Dans cet article, nous présentons la synthèse et les caractéristiques spectrales de vingt-quatre coumarines F-alkylées et des F-alkyl  $\beta$ -cétoesters intermédiaires.

## MÉTHODE DE SYNTHÈSE : GÉNÉRALITÉS

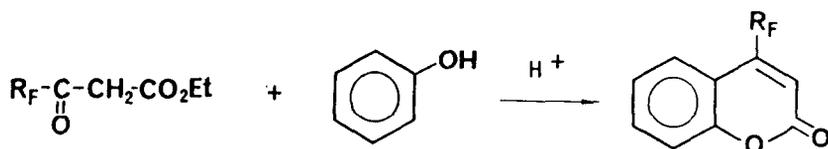
Parmi les nombreuses méthodes de synthèse des coumarines [1b,c] deux seulement sont susceptibles d'être adaptées en vue de l'obtention d'homologues *F*-alkylés sur le noyau hétérocycle :

La méthode de Kostanecki-Robinson

A partir de *F*-alkyl hydroxyphényl cétones, une telle voie peut être envisageable. Mais la difficulté la plus évidente réside alors dans la préparation de l'hydroxycétone de départ (réaction de Hoesch, transposition de Fries).

La méthode de Von Pechmann

A partir de β-cétoesters :

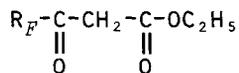


Cette méthode est celle que nous avons adoptée car les *F*-alkyl β-cétoesters sont d'un accès relativement aisé à partir des acides perfluorés correspondants.

Ce type de réaction est étroitement dépendant de la nature du phénol, du β-cétoester et de l'agent de condensation [1b,c et ref.]. Nous avons essayé de cerner ces différents paramètres afin d'optimiser les rendements.

## β-CÉTOESTERS INTERMÉDIAIRES

Nous avons préparé quatre β-cétoesters de formule générale



par condensation de type

Claisen de l'acétate d'éthyle sur les esters éthyliques de *F*-acides (Tableau I).

TABLEAU I

β-Cétoesters préparés par condensation de Claisen

R <sub>F</sub>	Rendement	Caractéristiques physiques
CF <sub>3</sub>	85 %	EB <sub>760</sub> = 131-2 °C <sup>1</sup>
C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	71 %	EB <sub>140</sub> = 85 °C <sup>2</sup>
C <sub>5</sub> F <sub>11</sub> †	67 %	EB <sub>100</sub> = 115 °C <sup>3</sup>
C <sub>7</sub> F <sub>15</sub> †	68 %	EB <sub>55</sub> = 152 °C

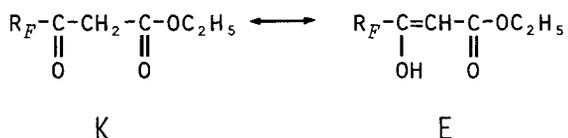
<sup>1</sup> Litt. 3 ; <sup>2</sup> Litt. 4 ; <sup>3</sup> Eb<sub>40</sub> = 84-6 °C.

† Composés nouveaux.

### Caractéristiques spectrométriques :

L'équilibre céto-énolique dans les β-cétoesters est un fait connu. Cependant, dans les *F*-alkyl β-cétoesters, cet équilibre se trouve remarquablement déplacé vers la forme énol.

Bien que moins marquée que dans les *F*-alkyl β-dicétones, où elle est totale [5,6], l'énolisation atteint des proportions au moins égales à 90 % (Tableau II). Les méthodes de spectrométrie I.-R. [7,8] et de R.M.N. [9] nous ont permis de mettre en évidence cet équilibre et de doser les tautomères.



Les résultats sont rassemblés dans le Tableau II.

TABLEAU II

Caractéristiques R.M.N. -  $^1\text{H}$  et taux d'énolisation des dihydryl-2,2 oxo-3 F-alcanoates d'éthyle

Déplacements chimiques ( $\delta$ ) donnés en ppm par rapport au TMS en référence interne (10 %) ; solvant  $\text{CCl}_4$  ; concentration 0,5 M ; température 21 °C.

$\text{R}_F$	$\delta\text{CH}_3$ E+K	$\delta\text{CH}_2$ E+K	$\delta\text{OH}$ E	$\delta\text{CH}$ E	$\delta\text{CH}_2$ K	Taux d'énol
$\text{CF}_3$	1.35 <sup>1</sup>	4.15 <sup>2</sup>	11.70 <sup>3</sup>	5.55 <sup>3</sup>	3.65 <sup>3</sup>	90 %
$\text{C}_3\text{F}_7$	1.33	4.29	11.70	5.67	3.75	93 %
$\text{C}_5\text{F}_{11}$	1.32	4.22	11.47	5.57	3.70	92 %
$\text{C}_7\text{F}_{15}$	1.32	4.20	11.27	5.55	3.67	90 %

<sup>1</sup> Triplet ; <sup>2</sup> quintuplet ; <sup>3</sup> singulet.

*Nota* : Aux erreurs de mesure près, le taux d'énolisation reste pratiquement constant quand la longueur de la chaîne F-alkyle augmente. Cette caractéristique semble particulière aux F-alkyl  $\beta$ -cétocesters, que l'enregistrement spectrométrique se fasse en pur ou en solution.

## PRÉPARATION DES F-ALKYL COUMARINES

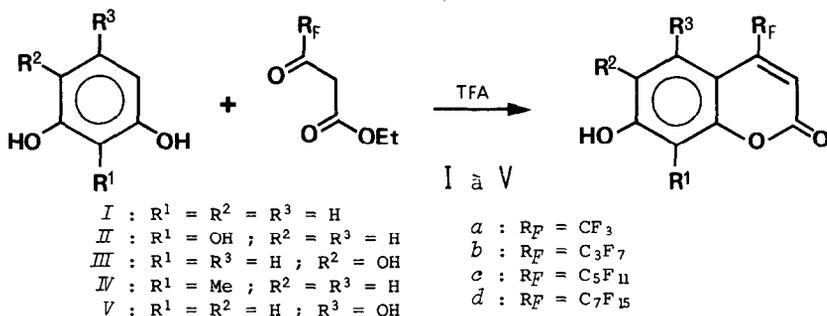
A partir des  $\beta$ -cétocesters que nous venons de décrire nous avons préparé les F-alkyl-4 coumarines.

Seules quelques F-méthyl-4 coumarines sont décrites dans la littérature [10,11]. Elles résultent de la condensation du F-acétyl acétate d'éthyle sur le p-crésol, le xylénol-1,3,5 et le résorcinol, en présence d'acide sulfurique. Les rendements donnés sont peu élevés (32, 67 et 38 % respectivement).

L'utilisation de l'acide trifluoroacétique (TFA) comme agent de condensation nous a permis d'améliorer les rendements de façon appréciable.

Nous distinguerons, selon leur aptitude à la condensation, deux types de phénols : les polyhydroxyphénols et les monophénols.

### 1. Hydroxycoumarines à partir des polyhydroxyphénols



Dans tous les cas nous avons obtenu les coumarines attendues avec de bons rendements (Tableau III).

Notons que, dans le cas de la condensation sur le phloroglucinol, les *F*-alkyl-4 nor-limettines IIIb, IIIc et III d sont accompagnées d'un produit secondaire (15 % environ). Ce produit a été identifié comme étant une  $\alpha$ -pyronocoumarine résultant de la condensation de deux équivalents de  $\beta$ -cétioester sur une même molécule de phloroglucinol [10].

Remarquons enfin que l'hydroxyhydroquinone (sous forme de triacétate) se condense difficilement et que la présence d'acide sulfurique est alors nécessaire.

### 2. Alkyl ou aryl coumarines à partir des monophénols

Deux faits importants méritent d'être signalés :

Le premier concerne l'agent de condensation utilisé : sauf dans le cas de l' $\alpha$ -naphthol, l'acide trifluoroacétique s'est révélé totalement inefficace. Nous avons testé successivement, sans plus de succès, l'action du chlorure d'hydrogène dans l'acide acétique, du chlorure d'aluminium et de l'oxychlorure de phosphore. En fait, la condensation n'a pu être réalisée qu'en présence d'acide sulfurique concentré.

TABLEAU III

F-alkyl-4 coumarines à partir de polyhydroxyphénols.

Composé <sup>1</sup>	Agent de condensation	RDT, %	F°C	S <sup>2</sup> °C/mm	Analyse élémentaire % (C H F)	
					calculée	trouvée
Ia	TFA	87	184-5	120/1.0	52,17   2,17   24,78	52,19   2,19   24,53
Ib		75	150-1	120/1.5	43,64   1,51   40,30	43,82   1,52   40,56
Ic		60	160-1	130/0.25	39,07   1,16   48,60	39,10   1,19   48,43
Id		50	181-2	150/0.2	36,23   0,94   57,77	36,63   0,94   57,59
IIa	TFA	66	222-3	150/1.0	48,78   2,03   23,17	48,90   2,04   23,59
IIb		60	157-8	130/1.0	41,62   1,44   38,44	42,00   1,45   38,30
IIc		60	184-6	140/0.3	37,67   1,12   46,86	37,96   1,15   46,52
IID		55	173-4	120/0.2	35,16   0,91   52,20	35,20   0,93   52,21
IIIa	TFA	80	255-7	195/0.6	48,78   2,03   23,17	48,84   2,05   23,51
IIIb		70	190-1	130/1.5	41,62   1,44   38,44	41,56   1,46   38,29
IIIc		75	203-4	180/0.2	37,67   1,12   46,86	37,81   1,13   47,05
IIId		73	212-4	160/0.2	35,16   0,91   52,20	35,18   0,92   52,29
IVa	} TFA / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50	249-50	160/0.3	48,78   2,03   23,17	48,84   2,07   23,66
IVb		47	181-3	170/0.1	41,62   1,44   38,44	41,73   1,45   38,59
IVc		20	295-6	150/0.2	37,67   1,12   46,86	37,81   1,12   46,89
IVd		44	310-1	220/0.2	35,16   0,91   52,20	35,49   0,92   52,65
Va	TFA	85	197-8	120/0.15	50,77   2,69   21,92	51,00   2,73   22,07
Vb		87	200-3	130/0.5	43,33   1,94   36,94	43,50   1,99   37,08
Vc		78	215-7	130/0.15	39,13   1,52   45,43	39,24   1,55   45,61
Vd		70	203-5	140/0.2	36,43   1,25   50,89	36,26   1,29   50,72

<sup>1</sup> I : F-Alkyl-4 ombelliférones ; II : F-alkyl-4 daphnélines ; III : F-alkyl-4 nor-limettines ; IV : F-alkyl-4 esculétines ; V : F-alkyl-4 méthyl-8 ombelliférones.

<sup>2</sup> Température de sublimation.

Nota : Tous ces composés sont nouveaux, à l'exception de Ia (Litt. 10,11).

Le second concerne la nature du  $\beta$ -cétoster de départ : seul le *F*-acétyl acétate d'éthyle donne lieu à une condensation conduisant aux *F*-méthyl-4 coumarines correspondantes. Nous n'avons jamais pu obtenir les composés homologues à chaînes *F*-alkyles plus longues. Par contre, dans la réaction du dihydril-2,2 oxo-3 *F*-hexanoate d'éthyle et du xylénol-1,3,5, nous avons obtenu la diméthyl-5,7 *F*-propyl-2 chromone (X) (réaction de Simonis) avec un rendement de 18 %. Ce résultat peut être attribué à un encombrement stérique entre les méthyles et la chaîne perfluorée au niveau du complexe activé.

Notons, en dernier lieu, que le phénol, l'*o*-crésol et l'*o*-phényl phénol ne réagissent pas, quels que soient le *F*-alkyl  $\beta$ -cétoster et l'agent de condensation. Ce résultat négatif peut être attribué à la faible activation de ces noyaux aromatiques.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau IV.

TABLEAU IV

*F*-méthyl-4 coumarines à partir de monophénols composé

Composé	Agent de condensation	RDT %	F °C	S <sup>1</sup> °C/mm	Analyse élémentaire % (C H F)	
					calculée	trouvée
VI	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	83 <sup>2</sup>	97-8	90/0.25	59,50 3,72 23,55	59,27 3,74 23,79
VII		66 <sup>3</sup>	110-1	65/0.3	57,89 3,07 25,00	57,95 3,11 25,16
VIII †		40	139-40	80/0.2	66,21 3,10 19,66	66,28 3,10 19,66
IX †	TFA	65	148-9	120/0.7	63,64 2,65 21,59	63,57 2,73 21,61
X	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	18	95-6	60/0.15	49,12 2,63 38,89	49,09 2,66 39,03

<sup>1</sup> Température de sublimation.

<sup>2</sup> Litt. [10] : Rt = 67 % ; F = 99 °C.

<sup>3</sup> Litt. [10] : Rt = 32 % ; F = 111 °C.

† Composés nouveaux.

## IDENTIFICATION DES COMPOSÉS

1. Spectrométrie infra-rouge

L'étude des spectres d'absorption infra-rouge confirme la structure coumarinique des composés et la présence de la chaîne *F*-alkyle sur la molécule (bandes intenses entre 1300 et 1100  $\text{cm}^{-1}$ , correspondant aux vibrations  $\nu_{C-F}$ ).

L'attribution des différentes absorptions caractéristiques de la structure coumarinique a été réalisée comparativement aux données de la littérature en série hydrocarbonée (12). Deux groupes de bandes d'absorption sont utiles pour confirmer la présence du cycle  $\alpha$ -pyronique :

- la vibration d'élongation  $\nu_{C=O}$  du carbonyle lactonique (bande souvent dédoublée entre 1725 et 1655  $\text{cm}^{-1}$ ) ; de telles bandes sont présentes pour tous nos composés entre 1735 et 1680  $\text{cm}^{-1}$ , la présence d'une chaîne *F*-alkyle se traduisant toujours par un effet bathochrome sur cette absorption ;

- les vibrations d'élongation  $\nu_{C=C}$  aromatique (entre 1650 et 1620  $\text{cm}^{-1}$ ) et éthylénique correspondant à la double liaison en position 3-4 (entre 1570 et 1540  $\text{cm}^{-1}$ ).

D'après l'étude effectuée par Sabata et Rout [12f] sur les caractéristiques I.-R. de diverses hydroxycoumarines, la présence d'un groupement hydroxyle libre sur le noyau benzénique se traduit par un abaissement de la fréquence d'absorption du carbonyle lactonique. Ce phénomène apparaît dans les spectres de nos composés. L'influence des substitutions benzéniques s'établit alors dans l'ordre suivant :

*dihydroxy-6,7* > *hydroxy-7, méthyl-8* > *dihydroxy-7,8*  $\approx$  *dihydroxy-5,7* > *hydroxy*

2. Spectrométrie de resonance magnetique nucléaire

a - R.M.N. du  $^1\text{H}$  (Tableaux V et VII)

Les spectres des *F*-alkyl-4 coumarines présentent deux groupes de signaux distincts correspondant respectivement aux noyaux benzénique et pyronique. Ils traduisent le caractère éthylénique de la liaison  $C^3-C^4$  : le proton  $H^3$  apparaît sous forme d'un singulet en-

TABLEAU V

Déplacements chimiques ( $\delta$ )<sup>1</sup> en R.M.N. du <sup>1</sup>H dans les F-alkyl-4 coumarines

Composé	$\delta$ H <sup>3</sup>	$\delta$ H <sup>5</sup>	$\delta$ H <sup>6</sup>	$\delta$ H <sup>7</sup>	$\delta$ H <sup>8</sup>	$\delta$ OH	$\delta$ CH <sub>3</sub>
I a	6,74	7,70	7,05	—	6,97	9,57	—
I b	6,75	7,79	7,07	—	7,00	†	—
I c	6,75	7,79	7,05	—	7,00	9,50	—
I d	6,77	7,80	7,05	—	7,00	9,94	—
II a	6,77	7,30	7,10	—	—	8,97	—
II b	6,77	7,32	7,10	—	—	†	—
II c	6,75	7,37	7,07	—	—	9,14	—
II d	6,77	7,37	7,07	—	—	9,14	—
III a	6,60	—	6,49 <sup>2</sup>	—	6,55 <sup>2</sup>	†	—
III b	6,57	—	6,50 <sup>2</sup>	—	6,57 <sup>2</sup>	†	—
III c	6,64	—	6,50 <sup>2</sup>	—	6,59 <sup>2</sup>	9,84	—
III d	6,59	—	6,49 <sup>2</sup>	—	6,59 <sup>2</sup>	†	—
IV a	6,77	7,27	—	—	6,94	8,94	—
IV b	6,77	7,37	—	—	7,05	9,20	—
IV c	6,75	7,37	—	—	7,02	†	—
IV d	6,75	7,33	—	—	7,00	†	—
V a	6,74	7,60	7,10	—	—	9,70	2,40
V b	6,74	7,60	7,10	—	—	†	2,40
V c	6,75	7,65	7,12	—	—	†	2,40
V d	6,75	7,65	7,12	—	—	†	2,40
VI	6,95	—	7,17	—	7,17	—	2,65 <sup>4</sup> 2,50 <sup>5</sup>
VII	6,97	7,67	—	7,67	7,40	—	2,57
VIII	7,07	7,70 à 8,17 <sup>3</sup>				—	—
IX	7,10	7,67 à 8,67 <sup>3</sup>				—	—

<sup>1</sup> Valeurs données en ppm par rapport au TMS ; solvant:acétone-D<sub>6</sub> ; conc.0,5M.

<sup>2</sup> L'attribution H<sup>6</sup> ou H<sup>8</sup> est impossible.

<sup>3</sup> Massif incluant les protons aromatiques du substituant.

<sup>4</sup> Signal correspondant au méthyle en position 5.

<sup>5</sup> Signal correspondant au méthyle en position 7.

† Non déterminé.

tre 6,6 et 7,1 ppm. Son déplacement chimique est pratiquement indépendant de la longueur de la chaîne *F*-alkyle [13]. D'autre part, le couplage de type allylique entre  $H^3$  et un substituant alkyle en 4, aisément observable en série hydrocarbonée, se voit ici considérablement affaibli. Dans les coumarines *F*-alkylées en 4, les spectres de R.M.N. du proton ne permettent pas de déceler un tel couplage, sauf dans le cas de la *F*-méthyl-4 nor-limettine (IIIa) pour laquelle la constante de couplage  ${}^4J_{H^4-F\alpha}$  est de 0,8 Hz.

Les protons du cycle benzénique donnent naissance à des systèmes AB ou ABC, selon le nombre des substituants. La partie de ces systèmes située à champs faibles peut être attribuée sans ambiguïté au proton  $H^5$  (lorsqu'il existe). Notons que ce proton présente une multiplicité supplémentaire due à un couplage avec les fluors en  $\alpha$  de l'hétérocycle sur la chaîne *F*-alkyle (quadruplet pour  $R_F = CF_3$ ; triplet pour  $R_F = C_3F_7$  à  $C_7F_{15}$ ). Un tel couplage, de constante  ${}^5J_{H-F}$  de 1,6 à 2 Hz entre un proton aromatique et les fluors d'une chaîne *F*-alkyle située en *peri* a pu être mis en évidence également lors de l'étude de *F*-alkyl isoquinoléines [14].

Dans le cas de la diméthyl-5,7 *F*-méthyl-4 coumarine (VI), les signaux des deux méthyles sont fondamentalement différents : le signal attribuable au méthyle en 7 apparaît sous forme d'un singulet à 2,50 ppm, tandis que celui du méthyle en 5 présente la forme d'un quadruplet à 2,65 ppm. Une telle multiplicité pour ce dernier ne peut être imputable qu'à un couplage  ${}^6J_{H-F}$  de 2,2 Hz. Cette valeur est la plus importante que nous ayons pu observer. Cela nous amène à présumer d'un mode de transmission spatial pour ce couplage proton-fluor, qui confirme l'hypothèse envisagée dans nos travaux précédents [14]. La valeur de cette constante de couplage s'est trouvée vérifiée par la R.M.N. du  ${}^{19}F$ .

*b* - R.M.N. du  ${}^{19}F$  (Tableaux VI et VII)

La R.M.N. du  ${}^{19}F$  confirme la présence des chaînes *F*-alkyles. Il est remarquable de constater que la présence d'un substituant (hydroxyle ou méthyle) en 5 influe notablement sur les déplacements chimiques au sein du groupement *F*-alkyle en 4. On observe ainsi, dans les composés III a,b,c,d et VI, un glissement vers les champs faibles des signaux de  $CF_3$  et  $CF_2\alpha$  comparativement à leurs homologues non substitués. Ce phénomène, lié à la proximité de substituants en *peri*, tra-

TABLEAU VI

Déplacements chimiques ( $\delta$ )<sup>1</sup> en R.M.N. du <sup>19</sup>F dans les F-alkyl-4 coumarines

Composé	$\delta$ CF <sub>2</sub> $\alpha$	$\delta$ CF <sub>2</sub> $\beta$	$\delta$ CF <sub>2</sub> $\gamma$	$\delta$ CF <sub>2</sub> $\omega$	$\delta$ CF <sub>3</sub>
Ia	—	—	—	—	-64,9
Ib	-110,6	—	—	-125,1	-80,3
Ic	-109,8	-119,6	-123,1	-125,3	-80,6
Id	-109,6	-120,3 à -123,0 <sup>2</sup>		-126,5	-81,2
IIa	—	—	—	—	-64,8
IIb	-109,9	—	—	-124,3	-80,1
IIc	-108,2	-119,4	-121,6	-125,3	-80,3
IIId	-108,7	-119,7 à -122,5 <sup>2</sup>		-126,0	-80,7
IIIa	—	—	—	—	-62,5
IIIb	-101,5	—	—	-119,8	-80,8
IIIc	-101,1	-116,3	-122,3	-125,7	-81,0
IIId	-101,5	-116,2	-122,0 <sup>3</sup>	-126,2	-80,8
IVa	—	—	—	—	-64,8
IVb	-110,3	—	—	-124,8	-80,1
IVc	-109,1	-118,8	-122,8	-125,0	-80,3
IVd	-109,5	-118,6 à -122,0 <sup>2</sup>		-125,2	-80,0
Va	—	—	—	—	-64,5
Vb	-109,4	—	—	-125,1	-79,9
Vc	-108,4	-120,0	-122,0	-125,7	-80,6
Vd	-108,8	-119,7 à -122,6 <sup>2</sup>		-126,0	-80,8
VI	—	—	—	—	-60,3
VII	—	—	—	—	-64,4
VIII	—	—	—	—	-63,9
IX	—	—	—	—	-63,9

<sup>1</sup> Valeurs données en ppm par rapport au CCl<sub>3</sub>F ; concentration : 0,5 M ; température ambiante.

<sup>2</sup> Massif correspondant à 8 F.

<sup>3</sup> Massif correspondant à 6 F.

duit soit un effet de champ, soit un effet stérique. De fait, dans le cas de la *F*-propyl-4 nor-limettine (IVb), le signal du  $\text{CF}_2^\alpha$  forme un quadruplet de triplets et celui du  $\text{CF}_2^\beta$  a la forme d'un triplet. Cette multiplicité inhabituelle dans les chaînes *F*-propyles, due à un couplage de constante  $^3\text{J}_{\text{F}\alpha\text{F}\beta} = 3,5$  Hz peu commune, peut être reliée à un empêchement de la libre rotation au niveau des chaînes fluorées.

L'analyse, par ailleurs, des spectres les plus simples ( $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ ) nous apporte la confirmation des deux types de couplage proton-fluor révélés en R.M.N. - $^1\text{H}$  : les *F*-méthyles apparaissent généralement sous forme de doublets de doublets ; l'irradiation du proton ramène ces signaux à des singulets et simplifie également l'allure des  $\text{CF}_2^\alpha$ .

Le couplage  $^4\text{J}_{\text{H}^3\text{F}\alpha}$  de type allylique *cis* se vérifie sur tous les spectres et reste compris entre 0,75 et 1,05 Hz. Des valeurs très importantes sont à nouveau observées pour des composés substitués en 5.

Le couplage  $^5\text{J}_{\text{H}^5\text{F}\alpha}$  apparaît dans tous les spectres des composés non substitués en 5 ; sa valeur varie entre 1,6 et 2 Hz.

Le couplage  $^6\text{J}_{\text{Me}^5\text{F}\alpha}$  est de l'ordre de 2,2 Hz.

Le cas de ces deux derniers couplages est particulièrement intéressant : malgré l'accroissement du nombre de liaisons séparant les noyaux couplés, on constate une augmentation de la valeur de la constante de couplage. Cela constitue un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse d'une transmission à travers l'espace pour ce type de couplage entre fluors  $\alpha$  d'une chaîne *F*-alkyle et hydrogènes en *peri*. Nous avons déjà avancé cette hypothèse dans l'étude de *F*-alkyl-1 iso-quinoléines [14].

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Etude spectrométrique

Les spectres I.-R. ont été enregistrés en pastilles KBr à l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer 577.

Les spectres R.M.N. du H et du F ont été réalisés en solution dans l'acétone hexadeutériée (concentration 0,5 M), à l'aide d'un spectromètre Bruker WH 90 à transformée de Fourier ; les conditions spectrales étaient les suivantes : 90 MHz fenêtre spectrale de 1200 Hz.

TABLEAU VII

Constantes de couplage<sup>1</sup> observés dans les F-alkyl-4 coumarines

Composé	<sup>3</sup> J <sub>HH</sub> (o)	<sup>4</sup> J <sub>HH</sub> (m)	<sup>5</sup> J <sub>HH</sub> (p)	<sup>4</sup> J <sub>HF</sub> (H <sup>3</sup> -F <sup>α</sup> )	<sup>5</sup> J <sub>HF</sub> (H <sup>5</sup> -F <sup>α</sup> )	<sup>4</sup> J <sub>FF</sub> (CF <sub>3</sub> -F <sup>α</sup> )
Ia	8,8	2,0	<0,5	0,85	1,98	—
Ib	9,0	2,0	<0,5	†	1,75 <sup>2</sup>	10,5
Ic	9,0	2,0	<0,5	†	†	—
Id	9,0	2,0	<0,5	†	†	—
IIa	8,8	—	—	0,75	1,92	—
IIb	9,0	—	—	†	1,6 <sup>2</sup>	10,5
IIc	9,0	—	—	†	1,6 <sup>2</sup>	—
IId	9,0	—	—	†	1,6 <sup>2</sup>	—
IIIa	—	2,5	—	1,05	—	—
IIIb	—	2,4	—	†	—	10,0 <sup>4</sup>
IIIc	—	2,4	—	†	—	—
IIId	—	2,5	—	†	—	—
IVa	—	—	<0,5	0,92	1,91	—
IVb	—	—	<0,5	†	1,6 <sup>2</sup>	10,4
IVc	—	—	<0,5	†	†	—
IVd	—	—	<0,5	†	†	—
Va	8,8	—	—	0,85	1,91	—
Vb	8,8	—	—	†	1,8 <sup>2</sup>	10,5
Vc	9,0	—	—	†	†	—
Vd	9,0	—	—	†	†	—
VI	—	<0,5	—	0,98	— <sup>3</sup>	—
VII	9,0	2,0	<0,5	1,00	2,13	—
VIII	†	†	†	0,88	1,90	—
IX	†	†	†	0,96	1,90	—

<sup>1</sup> Valeurs exprimées en Hz. <sup>2</sup> Valeurs déterminées sur le spectre de R.M.N. du <sup>1</sup>H. <sup>3</sup> <sup>6</sup>J<sub>HF</sub>(Me<sup>5</sup>-F<sup>α</sup>) = 2,16 Hz. <sup>4</sup> <sup>3</sup>J<sub>FF</sub>(F<sup>α</sup>-F<sup>β</sup>) = 3,5 Hz.  
† Non déterminée.

Préparation des composés1 -  $\beta$ -Cétoesters (Tableau I)

Les esters éthyliques des *F*-acides et l'acétate d'éthyle sont préalablement séchés sur hydrure de calcium pendant 48 heures minimum.

Dans un ballon équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome à pression compensée, on place 0,1 mole de NaH en suspension dans la paraffine, l'ensemble du montage étant maintenu sous atmosphère d'azote sec et le ballon refroidi à 0 °C par un bain de glace. L'hydrure est alors recouvert par 100 ml environ d'éther anhydre. On ajoute alors goutte-à-goutte les 2/3 d'une quantité stoechiométrique d'ester éthylique de *F*-acide. Le bain de glace est retiré et le 1/3 d'ester restant, mélangé à 0,1 mole d'acétate d'éthyle dans 50 ml d'éther anhydre, est alors additionné lentement au milieu réactionnel, en s'assurant que la réaction a bien été amorcée (dégagement d'hydrogène, jaunissement du milieu, léger reflux de l'éther). A la fin de l'addition, le mélange est chauffé au reflux de l'éther pendant 2 heures, puis maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Il est ensuite hydrolysé, à froid, par 100 ml d'acide sulfurique 10 %. Après traitement, le  $\beta$ -cétoester est recueilli par distillation. La pureté du produit est vérifiée par C.P.V. sur colonne SE 30, 3 mètres.

2 - Coumarines $\alpha$  - *F*-Alkyl-4 hydroxy coumarines (Tableau III)*F*-Alkyl-4 hydroxy-7 coumarines (ombelliférones) (I a,b,c,d)

Dans un erlen rodé, équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on introduit des quantités équimoléculaires de résorcinol et de *F*-alkyl  $\beta$ -cétoester. Le mélange est recouvert d'acide trifluoroacétique (TFA). Quand le résorcinol est entièrement dissous, on chauffe le mélange réactionnel au reflux du TFA (80-90 °C) pendant 5 heures. La solution est d'un rouge lumineux ; elle est refroidie et versée sur de la glace pilée. Le précipité obtenu est essoré et séché sous vide poussé. La coumarine est recristallisée dans un mélange benzène/acétate d'éthyle ou éthanol/eau. Le produit peut également être purifié par sublimation. Ces composés exhibent une forte fluorescence verte dans l'éthanol additionné de potasse.

*F*-Alkyl-4 dihydroxy-7,8 coumarines (daphnétines) (II a,b,c,d)

Selon un mode opératoire identique à celui utilisé pour les ombelliférones, à partir du pyrogallol et après 12 heures au reflux du TFA, on obtient une solution limpide brun-rouge dont le traitement permet d'isoler de fines aiguilles jaune pâle qui subliment. Recristallisation : benzène/acétate d'éthyle (IIa, IIb) ou éthanol/eau (IIc, IID).

*F*-Alkyl-4 dihydroxy-5,7 coumarines (nor-limettines) (III a,b,c,d)

A partir du phloroglucinol dihydraté, le mode opératoire restant inchangé, et après 15 heures de reflux, on obtient un mélange pâteux jaune clair dont le traitement conduit à de fines aiguilles jaunes que l'on peut sublimer ou recristalliser dans le méthanol/eau 1:1.

*F*-Alkyl-4 dihydroxy-6,7 coumarines (esculétines) (IV a,b,c,d)

Un mélange équimoléculaire de triacétoxy-1,2,4 benzène et de *F*-alkyl  $\beta$ -cétate ester est agité jusqu'à l'obtention d'une pâte uniforme. On ajoute alors, jusqu'à dissolution, de l'acide sulfurique 75 %. Après une nuit sous agitation à température ambiante, la solution rouge sombre obtenue est versée dans 5 fois son volume d'eau glacée. Le précipité obtenu est essoré, séché et sublimé ou recristallisé (méthanol/eau 1:1).

F-Alkyl-4 hydroxy-7 méthyl-8 coumarines (Va,b,c,d) :

A partir du méthyl-2 résorcinol et après 12 heures au reflux du TFA, selon un mode opératoire identique à celui décrit pour les ombelliférones, on obtient une solution rouge vif dont le traitement permet d'isoler le produit correspondant sous forme d'aiguilles incolores ou légèrement rosées qui sont sublimées ou recristallisées (méthanol/eau 1:1).

b - F-Méthyl-4 alkyl (aryl) coumarines (Tableau IV)F-Méthyl-4 diméthyl-5,7 coumarine (VI), F-méthyl-4 méthyl-6 coumarine (VII) et F-méthyl-4 phényl-6 coumarine (VIII)

Un mélange équimoléculaire de F-acétyl acétate d'éthyle et de phénol correspondant (xylénol-1,3,5, p-crésol ou p-phényl phénol) est additionné d'acide sulfurique concentré jusqu'à dissolution et agité à température ambiante pendant 48 heures, puis versé sur 5 fois son volume de glace pilée. Le précipité obtenu est essoré et séché sous vide poussé, puis sublimé ou recristallisé dans le méthanol (VI, VII) ou l'éthanol absolu (VIII).

F-Méthyl-4 benzo-7:8 coumarine (IX) :

Des quantités équimoléculaires d' $\alpha$ -naphthol et de F-acétyl acétate d'éthyle sont mises à réagir en présence de TFA selon le mode opératoire décrit pour les hydroxy coumarines. La solution vert sombre obtenue après 15 heures de reflux est traitée de façon habituelle et la coumarine est sublimée ou recristallisée dans l'éther de pétrole/acétate d'éthyle 5:1.

F-Propyl-2 diméthyl-5,7 chromone (X) :

Selon le mode opératoire décrit pour les coumarines VI, VII, VIII, un mélange équimoléculaire de xylénol-1,3,5 et de F-butyryl acétate d'éthyle conduit, après un temps de chauffe de 2 heures à 100 °C, à la chromone correspondante, qui est sublimée ou bien recristallisée dans l'éthanol/eau 1:1.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions la Société P.C.U.K. qui nous a aimablement fourni les F-acides carboxyliques de départ.

## RÉFÉRENCES

- 1 a - F.W. WERDER, *Merck's Jahresbericht* 50, 88 (1936).  
b - S.M. SETHNA et N.M. SHAH, *Chem. Revs.* 36, 1 (1945).  
c - R.C. ELDERFIELD, "Heterocyclic Compounds" Vol.2, J. Wiley, N.Y., 1951, p.173.
- 2 a - C.H. YANG et D. SÖLL, *J. Biochem.* 73, 1243 (1973).  
b - W. DUNGES, *Anal. Chem.* 49, 442 (1977).  
c - A. LESPAGNOL, "Chimie des Médicaments" T.2, E.M.E., Paris, 1974, pp.110,128.
- 3 F. SWARTS, *Bull. Acad. Roy. belge* 12, 692 (1926).  
E.T. Mc BEE, O.R. PIERCE, H.W. KILBOURNE et E.R. WILSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 3152 (1953).  
A.L. HENNE, M.S. NEWMAN, L.L. QUILL et R.A. STANFORTH, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1817 (1947).
- 4 J. BURDON et V.C.R. Mc LOUGHLIN, *Tetrahedron* 20, 2163 (1964).  
M. HAUPTSCHHEIN et R.A. BRAUN, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 4930 (1955).
- 5 C. MASSYN, R. PASTOR et A. CAMBON, *Bull. Soc. Chim. France* 5, 975 (1974).
- 6 J.-L. PEGLION, R. PASTOR et A. CAMBON, *Bull. Soc. Chim. France* 5-6, II, 309 (1980).

- 7 R.S. RAMUSSEN et R.R. BRATTAIN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 1073 (1949).
- 8 R. FILLER, *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 1376 (1954).
- 9 J. BURDETT et M. ROGERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 2105 (1964).
- 10 W.B. WHALLEY, *J. Chem. Soc.* 1951, 3235.
- 11 E.R. BISSEL, A.R. MITCHELL et R.E. SMITH, *J. Org. Chem.* 45, 2283 (1980).
- 12 a - A. FUJINO et M. YAMAGUCHI, "*I.R. Spectra*" Vol.3, 1958, p.123.  
b - K. YAMADA, "*I.R. Spectra*" Vol.7, 1958, p.106.  
c - R.N. JONES, C.L. ANGEL, T. ITO et R.J. SMITH, *Can. J. Chem.* 37, 2007 (1959)  
d - L.L. WOODS et J. SAPP, *J. Org. Chem.* 27, 3703 (1962).  
e - M.E. PEREL'SON, *Zhur. Obsheci. Khim.* 1963, 952.  
f - P. SABATA et M.K. ROUT, *J. Indian Chem. Soc.* 41, 74 (1964).  
g - P. BASSIGNANA et C. COGROSSI, *Tetrahedron* 20, 2859 (1964).  
h - L.L. WOODS et J.H. STERLING, *J. Org. Chem.* 29, 502 (1964).
- 13 S.S. DHARMATTI, G. GOVIL, C.R. KANEKAR, C.L.KHETRAPAL et Y.P. VIRMANI, *Proc. Indian Acad. Sci.* 56, 71 (1962).  
E.V. LASSAK et J.T. PINHEY, *J. Chem. Soc.* 1967, 200.
- 14 R. PASTOR, A. CAMBON et J.MUSSO, *Org. Magn. Res.* 12 (6), 343 (1979).